

## Uso do sildenafil na hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

The use of sildenafil in the persistent pulmonary hypertension of the newborn infants

Paulo Roberto Margotto<sup>1</sup>

### Resumo

**Objetivo:** avaliar o uso do sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase 5 com maior seletividade para o leito vascular pulmonar, no manuseio da hipertensão pulmonar do recém-nascido.

**Metodologia:** pesquisa no Medline de artigos, entre 1981 e 2006, referentes ao uso dos inibidores da fosfodiesterase isoladamente ou em combinação com o óxido nítrico inalatório na hipertensão primária e hipertensão pulmonar seguindo a cirurgia cardíaca em adultos e crianças maiores, assim como estudos em modelo de hipertensão pulmonar neonatal e hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Os descritores utilizados, isoladamente e em combinação, foram *persistent pulmonary hypertension of the newborn infant*, *inhaled nitric oxide*, *phosphodiesterase inhibitors* e sildenafil.

**Síntese dos dados:** não há publicação de estudo clínico randomizado e controlado indicando o uso do sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Estudos em modelos animais evidenciaram que o uso isolado do sildenafil é melhor do que associado ao óxido nítrico inalatório na hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido com doença parenquimatosa. Os efeitos colaterais, particularmente os potenciais riscos de lesão retinal devem ser considerados.

**Conclusões:** ensaios controlados e randomizados são necessários para determinar a segurança, eficácia e o prognóstico a longo prazo do uso do sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. Estudos farmacocinéticos são necessários na definição da melhor dose e via de administração do sildenafil no recém-nascido. Os ensaios devem avaliar a eficácia do uso com o óxido nítrico inalado, a melhora da oxigenação, a dose efetiva e a duração do desmame do óxido nítrico inalatório e a incidência do rebote da hipertensão pulmonar. Os inibidores da fosfodiesterase podem vir a prover mais opções no manuseio do recém-nascido com hipertensão pulmonar persistente.

**Palavras-chave:** hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, inibidores de fosfodiesterase, óxido nítrico.

<sup>1</sup> Escola Superior de Ciências da Saúde, Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, Brasília, Brasil

### Correspondência

Paulo R. Margotto  
AOS 5 Bloco D Apto 205  
Brasília, Distrito Federal, Brasil  
70660-054  
pmargotto@gmail.com

Recebido em 9/março/2006  
Aprovado em 15/maio/2006

## Abstract

**Objective:** evaluate the use of sildenafil, a phosphodiesterase 5 inhibitor with greater selectivity for the pulmonary vascular bed, in the management of pulmonary hypertension of newborn infants.

**Methods:** a Medline reference search, from 1981 to 2006 was performed concerning the use of phosphodiesterase inhibitors alone or associated with inhaled nitric oxide in primary hypertension and in pulmonary hypertension following heart surgery in adults and older children, as well as studies in models of neonatal pulmonary hypertension and newborn with persistent pulmonary hypertension. In Medline the key words persistent pulmonary hypertension of the newborn infant, inhaled nitric oxide, phosphodiesterase inhibitors, sildenafil were used alone and combined.

**Data synthesis:** there is no published randomized controlled clinical study recommending the use of sildenafil in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. Studies in model animals showed that the isolated use of sildenafil is better than the association with inhaled nitric oxide in the pulmonary hypertension of the newborn with parenchymal pulmonary disease. Side effects, particularly in potential risks of retinal lesion, must be considerate.

**Conclusions:** controlled and randomized trials are necessary to determine the safety, efficacy and prognosis of the long term use of sildenafil in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pharmacokinetics studies are necessary to define sildenafil optimal dose and mode of administration in the newborn. Clinical trials must evaluate the efficacy with inhaled nitric oxide, the improvement of blood oxygen levels, the effective dose of inhaled nitric oxide, the duration of the weaning and the incidence of rebound pulmonary hypertension. The phosphodiesterase inhibitors may provide additional options in the management of the newborn with persistent pulmonary hypertension.

**Key words:** persistent pulmonary hypertension of the newborn, phosphodiesterase inhibitors, nitric oxide.

## Introdução

A hipertensão pulmonar persistente (HPP) do recém-nascido (RN) constitui uma das mais importantes causas de morbimortalidade no RN a termo, ocorrendo numa incidência de 0,43-6,8/1.000 nascidos vivos e com uma mortalidade de 10-20%<sup>1</sup>. A HPP do RN caracteriza-se pela ausência da diminuição fisiológica da pressão da artéria pulmonar ao nascimento, com conseqüente manutenção de um *shunt* direito-esquerdo (D-E) pelo canal arterial e pelo forame ovale, provocando hipoxemia refratária a oxigenioterapia, apesar da radiografia de tórax não evidenciar significantes alterações no parênquima<sup>2,3,4</sup>. A pressão na artéria pulmonar do feto está entre 60 e 80 mmHg, cai para 18-20mmHg a partir da 6<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup> hora de vida e continua caindo por um certo período de tempo.

No RN com HPP, a pressão na artéria pulmonar é superior a pressão sistêmica, que está ao redor de 50-55mmHg<sup>4</sup>.

A HPP pode ocorrer secundariamente a alterações na estrutura vascular, com hiperplasia e hipertrofia da camada muscular, na vigência de redução do leito vascular pulmonar e, principalmente, devido à manutenção do tônus vascular aumentado, que representa a maior parte dos casos. Do ponto de vista anatomopatológico, se observa no RN com HPP uma extensão da musculatura lisa ao longo das artérias pulmonares, indo até a zona intra-acinar, incluindo alvéolos, ducto alveolar e início dos bronquíolos respiratórios, com conseqüente aumento da resistência pulmonar e relativa obstrução do fluxo sanguíneo<sup>5</sup>.

Segundo Walsh e Stork<sup>1</sup>, esforços para tratar os RN com HPP frequentemente levam a resultados subótimos com substancial morbimortalidade. A razão é que a HPP do RN não é uma doença, mas numerosas doenças de diversas fisiopatologias que se apresentam com semelhante quadro clínico. Visto por este ângulo, é evidente que diferentes abordagens terapêuticas são necessárias para diferentes fisiopatologias. O manuseio atual dessa patologia inclui terapias que visam diminuir a resistência vascular pulmonar e entre estas, se destaca o uso de óxido nítrico inalatório (NOi)<sup>6</sup>.

O NOi produz ação vasodilatadora específica pulmonar através do aumento da concentração de 5'-monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) no músculo liso das artérias, sendo útil no tratamento da HPP do RN, hipertensão pulmonar primária e hipertensão pulmonar precoce seguindo a cirurgia cardíaca. Através da ativação da proteína quinase pela cGMP, há aumento da abertura dos canais cálcio sensível ao potássio, havendo hiperpolarização da membrana com inibição do influxo de cálcio através dos canais de cálcio tipo-L, ocasionando o relaxamento da musculatura lisa arterial. A cGMP é subsequente inativada pela fosfodiesterase (PDE)<sup>6</sup> tipo 5.

Atualmente, o uso do NOi é considerado como terapia padrão, mas até 30% dos casos falham na resposta, não constituindo assim uma simples bala mágica no tratamento da HPP do RN. A vasodilatação que ocorre com o NOi é transitória, uma vez que o NOi rapidamente (<10 seg) é degradado na presença de O<sub>2</sub>, perdendo sua bioatividade. A vida média extremamente curta do NOi assegura que o mesmo não apresente efeitos adversos sistêmicos. A falta resposta ao NOi se deve a doença parenquimatosa, disfunção cardíaca ou problemas na sinalização NO-cGMP<sup>7</sup>.

As PDE são enzimas que catalizam a clivagem hidrolítica da ligação 3'fosfodiéster dos

nucleotídeos cíclicos, controlando os seus níveis intracelulares. Entre as 11 distintas famílias de PDE, há um predomínio de PDE5 nas células musculares lisas da vasculatura pulmonar, razão pela qual há vários estudos que exploram o potencial terapêutico dos inibidores da PDE5 na hipertensão pulmonar<sup>7</sup>.

Estudo de Hanson et al.<sup>8</sup> em modelo animal de hipertensão pulmonar fetal evidenciou que o aumento da atividade da PDE5 contribui com reatividade vascular na hipertensão pulmonar perinatal.

Assim, uma abordagem alternativa ou auxiliar no manuseio da HPP do RN pode ser o aumento endógeno da concentração da cGMP usando inibidores específicos da PDE5.

Os resultados com o uso dos inibidores da PDE5, entre os quais o sildenafil, no tratamento da hipertensão pulmonar primária e hipertensão pulmonar seguindo a cirurgia cardíaca em adultos e crianças maiores, com ênfase no seu sinergismo com o NOi, levaram a possibilidade do uso do sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido. O objetivo deste estudo é avaliar, a partir de pesquisa bibliográfica, o potencial do sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase 5 com maior seletividade para o leito vascular pulmonar, no manuseio da hipertensão pulmonar do recém-nascido.

## Metodologia

Foi realizada uma pesquisa de artigos no Medline, entre 1981 e 2006, referentes ao uso dos inibidores da fosfodiesterase isoladamente ou em combinação com o óxido nítrico inalatório na hipertensão primária e hipertensão pulmonar seguindo a cirurgia cardíaca em adultos e crianças maiores, assim como estudos em modelos animais de hipertensão pulmonar neonatal e em RN com hipertensão pulmonar persistente. Os descritores utilizados, isoladamente e em combinação, foram *persistent pulmonary hypertension of the newborn infant, inhaled nitric oxide, phosphodiesterase inhibitors* e sildenafil.

## Síntese dos dados

### 1 Inibidores da fosfodiesterase: zaprinast, dipiridamol e sildenafil

Entre os inibidores da PDE5 inicialmente estudados, se destacam o zaprinast e o dipiridamol. No estudo de Thusu et al.<sup>9</sup>, o uso do zaprinast combinado com o NOi diminuiu a pressão da artéria pulmonar e a resistência vascular pulmonar além de aumentar a ação vasodilatadora do NOi, em ovelhas recém-nascidas com hipertensão pulmonar experimentalmente induzida pela ligadura intra-útero do canal arterial, uma evidência da ação sinérgica entre as duas drogas.

Ichinose et al.<sup>10</sup> evidenciaram que o zaprinast prolonga o efeito vasodilatador do NOi em ovelhas com hipertensão pulmonar induzida experimentalmente. Hanson et al.<sup>8</sup>, em modelo animal de hipertensão pulmonar crônica fetal, obtiveram queda da resistência vascular pulmonar em 55 e 35%, respectivamente, com o uso de dipiridamol e zaprinast.

Buysee et al.<sup>11</sup> usando o dipiridamol na dose de 0,4mg/kg/min por 10 minutos a cada 12 horas por 3 doses em um RN a termo com hérnia diafragmática congênita possibilitou a suspensão do NOi sem rebote e a extubação do RN com uma semana (o dipiridamol aumentou os níveis de cGMP na musculatura lisa vascular pulmonar, permitindo a vasodilatação pela restauração do NO endógeno).

O uso do dipiridamol, um bloqueador da PDE5 descrito em humanos, atenua o aumento da pressão da artéria pulmonar após a retirada do NOi (inibe a degradação do cGMP), no entanto, o dipiridamol não tem efeito específico, além de bloquear a retomada da adenosina nas células endoteliais e eritrócitos<sup>12</sup>.

Dukarm et al.<sup>13</sup> descreveram hipotensão sistêmica com o uso do dipiridamol em recém-nascido de ovelha com hipertensão pulmonar, (este efeito sistêmico persistiu por 90 minutos após a suspensão da infusão do dipiridamol). O efeito pronunciado do dipiridamol na circulação

sistêmica limita a sua utilidade como tratamento adjunto ao NOi na HPP do RN.

Mais recentemente tem sido avaliado o papel de outro inibidor PDE5, o sildenafil. Uma das grandes vantagens do sildenafil é a sua maior seletividade para o leito vascular pulmonar e parece ser um agente promissor<sup>7,14</sup>. A falta de vasodilatação sistêmica coloca o sildenafil em vantagem frente a prostaciclina, dipiridamol e zaprinast.

O estudo de Zhao et al.<sup>15</sup> investigou o efeito do sildenafil oral na resposta vascular pulmonar a hipóxia em humanos voluntários respirando 11% de O<sub>2</sub>. Dos subtipos de fosfodiesterases, a PDE5 é a maior responsável pelo metabolismo da cGMP no pulmão. Assim, a inibição do PDE5 possibilita a vasodilatação pulmonar com pouca hipotensão sistêmica. Estes autores relataram que o sildenafil atenua a hipertensão pulmonar induzida pela hipoxia sem efeito significativo na pressão arterial sistêmica.

Estudo experimental de Weimann et al.<sup>16</sup> evidenciou que o uso oral de sildenafil em ovelhas adultas com hipertensão pulmonar induzida, causou vasodilatação seletiva pulmonar via NO endógeno similar a vasodilatação produzida pelo sildenafil no corpo cavernoso que requer a produção de cGMP pelo NO produzido pelos nervos não adrenérgicos e não colinérgicos. No entanto, em contraste com outros inibidores PDE5, como o zaprinast, a administração oral do sildenafil não prolongou o efeito vasodilatador do NOi. Uma possível explicação na diferença de habilidade do zaprinast e sildenafil, ambos inibidores seletivos de PDE5, na modulação da vasodilatação NO dependente é que o zaprinast inibe fosfodiesterases que não são inibidas pelo sildenafil. Tem sido relatado, por exemplo, que o zaprinast inibe as isoformas PDE1 Hcam 1 e Hcam 3 A, ambas expressas no pulmão, enquanto somente altas concentrações de sildenafil inibem PDE1. No entanto, somente altas concentrações de zaprinast inibem a recém descrita PDE9 que ocorre no tecido pulmonar, enquanto o sildenafil não a inibe.

Em 2001, Ichinose et al.<sup>17</sup>, avaliaram o efeito do sildenafil em nebulização (aerossóis de 10 e 30 mg) em um modelo animal (ovelha) de hipertensão pulmonar. Os maiores achados dos autores foram: vasodilatação seletiva sem vasodilatação sistêmica, potencialização de efeito vasodilatador de NOi, sem causar injúria nas estruturas pulmonares.

Estudo experimental de Kleinsasser et al.<sup>18</sup> evidenciou efeitos adversos do sildenafil na oxigenação e fração de *shunt* intrapulmonar. A pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO<sub>2</sub>) diminuiu após dose de 50 e 100mg de sildenafil na presença de significativo aumento do *shunt* intrapulmonar e índice cardíaco. A queda da pressão arterial ocorreu significativamente com a maior dose utilizada. Assim os efeitos do sildenafil na hemodinâmica e na troca gasosa pulmonares permanecem incertos.

O estudo experimental de Thebauld et al.<sup>19</sup> evidenciou que o sildenafil dilata o *ductus arteriosus*, podendo vir a constituir uma alternativa no tratamento adjunto a prostaglandina E1 como uma ponte para a cirurgia cardíaca. (sabemos que a patência do *ductus arteriosus* é crítica para a sobrevivência do RN com malformação cardíaca canal dependente).

## 2 Uso do óxido nítrico associado ao sildenafil na hipertensão pulmonar

O NOi tem um papel bem estabelecido desde 1992 no tratamento agudo da HPP do RN por levar a vasodilatação em áreas ventiladas do pulmão, sem ocasionar queda da pressão arterial sistêmica e reduzir a necessidade de oxigenação por membrana extra-corpórea<sup>20,21,22</sup>.

No entanto, o efeito do NOi é limitado nos RN com insuficiência respiratória hipoxêmica com severa lesão parenquimatosa sem *shunt* intracardíaco D-E<sup>3,21</sup>.

O uso do NOi pode estar associado à toxicidade e a tolerância pode ocorrer mesmo com o uso por curto período, além do rebote da hipertensão pulmonar após a sua descontinuação<sup>6</sup>. Outras importantes considerações incluem, o risco da

metahemoglobinemia, injúria aos órgãos pelos óxidos, lesão celular pelos peroxinitritos, além do risco do prolongamento do tempo de sangramento, apesar de não haver relatos de mortalidade atribuída ao sangramento em RN devido ao uso de NOi<sup>7,21</sup>.

Quanto ao rebote da hipertensão pulmonar com a suspensão do tratamento, o NOi produz completa vasodilatação pulmonar dentro de 1 minuto, mas os efeitos continuam no mínimo por 6 minutos após sua suspensão<sup>23</sup>. Acredita-se que o NOi produz uma inibição da atividade da NO *synthetase* com a rápida redução da cGMP no músculo liso da artéria pulmonar quando o NOi é abruptamente retirado<sup>24</sup>. Assim, estratégia para aumentar a cGMP com o sildenafil, pode facilitar a retirada do NOi, devido a relativa longa duração da sua atividade nas pressões da artéria pulmonar e a falta de efeitos hemodinâmicos. O aumento dos níveis de cGMP com o uso de NOi foi semelhante ao verificado com os inibidores da PDE5 e o sinergismo tem sido evidenciado com a combinação de ambas as drogas<sup>24,25,26</sup>.

Os inibidores da PDE5, sobretudo o sildenafil, podem ser usados quando o NOi não é totalmente efetivo (lesão parenquimatosa), quando é interrompido devido ao transporte do paciente ou no desmame de um uso prolongado de NOi<sup>12,27</sup>.

A terapia adjunta de sildenafil com o NOi pode oferecer máxima vasodilatação permitindo o uso de doses menores de NOi (NOi na dose de 0,5 ppm associado aos inibidores da PDE5 foi efetiva na oxigenação, reduzindo assim o risco de rebote da hipertensão pulmonar quando o NOi é retirado<sup>28</sup>). A combinação do NOi com um inibidor da PDE5, como o zaprinast, aboliu a resposta hipertensiva pulmonar a hipoxia<sup>23</sup>.

Mehta<sup>29</sup> cita que o sildenafil é um vasodilatador pulmonar mais potente que o NO, mas não é específico para a vasculatura pulmonar.

O sildenafil tem sido usado no tratamento da disfunção erétil devido às altas concentrações de PDE5 nos corpos cavernosos. No entanto, a PDE5 é a principal PDE responsável pela

hidrólise da cGMP no músculo liso vascular e é encontrada em altas concentrações nas artérias do pulmão<sup>8,24</sup>, o que torna o sildenafil uma droga com relativa seletividade no pulmão (com pouca hipotensão sistêmica)<sup>30</sup>.

Artz e Wessel<sup>12</sup> aplicaram 1 mg via oral em um recém nascido de 3,5 kg com conexão venosa pulmonar anormal total infradiafragmática que foi submetido à correção cirúrgica ao nascimento. A hipotensão sistêmica, baixo débito cardíaco e a hipertensão pulmonar complicaram o período pós-operatório. O NOi foi usado, reduzindo imediatamente a pressão na artéria pulmonar. No terceiro dia do pós-operatório, o NOi foi reintroduzido devido ao rebote da hipertensão pulmonar (a pressão média da artéria pulmonar aumentou para 40 mmHg dentro de 3 minutos após a retirada do NOi). Juntamente com a reintrodução do NOi foi usado o sildenafil oral na dose citada (via sonda nasogástrica). O NOi foi retirado 70 minutos depois com um leve aumento na pressão da artéria pulmonar (6 mmHg), estabilizada em um pico médio de 28mmHg e permaneceu estável por 1 hora. O nível de cGMP foi de 19 pmol/ml antes da retirada do NOi. Uma hora após a reintrodução do NOi e do uso do sildenafil, o nível de cGMP foi para 30 pmol/ml; permanecendo em níveis maiores que os níveis basais iniciais com 15 minutos (29 pmol/ml), 30 minutos (24 pmol/ml) e 60 minutos (23 pmol/ml) após a retirada do NOi.

A biodisponibilidade oral converte o sildenafil em uma nova alternativa terapêutica mais atrativa no tratamento da severa hipertensão pulmonar, além do baixo custo, em comparação com as terapêuticas já estabelecidas<sup>31,32</sup>.

Dado o prognóstico ruim e a falta de outros tratamentos comprovados por via oral, Carrol e Dhillon<sup>33</sup> acreditam que o sildenafil é uma opção útil no tratamento da criança com severa hipertensão pulmonar crônica.

### 3 Uso do sildenafil na hipertensão pulmonar em crianças

Abrams et al.<sup>34</sup> relataram o uso do sildenafil na dose de 2mg/kg cada 6 horas em uma criança

com 4 anos de idade com hipertensão pulmonar primária, após deficiente resposta ao uso endovenoso de prostaciclina. A melhora continuada do estado clínico ocorreu com a administração do sildenafil a cada 4 horas, possibilitando a suspensão da prostaciclina e do oxigênio. Após 3 meses a criança apresentou melhora contínua na tolerância aos exercícios e sem efeitos adversos.

Em 2002, Atz et al.<sup>35</sup> publicaram outro estudo descrevendo o uso do sildenafil em combinação com o óxido nítrico em uma criança de 9 meses de idade com crises repetidas de hipertensão pulmonar após colocação de válvula mitral. O sildenafil foi administrado na dose de 0,3mg/kg através do tubo nasogástrico a cada 4 horas. A administração do sildenafil permitiu um gradual desmame do óxido nítrico, sendo descontinuado no 15º dia. A pressão média da artéria pulmonar permaneceu aproximadamente 60 a 70% da pressão sangüínea sistêmica durante o tratamento. O sildenafil foi suspenso no 22º dia do pós-operatório sem a ocorrência de hipertensão pulmonar de rebote e sem efeitos adversos.

Carrol e Dhillon<sup>33</sup> usaram o sildenafil na dose de 0,5-1mg/kg a cada 6 horas, chegando ao final com 2mg/kg a cada 6 horas em 3 pacientes pediátricos. Dois pacientes tinham hipertensão pulmonar primária e um, teve correção cirúrgica de transposição das grandes artérias aos 22 dias, desenvolvendo hipertensão pulmonar aos 7 anos. Dois dos pacientes mostraram resposta positiva inicial, enquanto um paciente não teve alteração na pressão da artéria pulmonar. Nenhuma das crianças apresentou efeitos adversos. Como nos casos anteriores, os autores sugeriram que o sildenafil deve ser considerado uma opção para as crianças com hipertensão pulmonar que requer uma longa terapia.

Hon et al.<sup>36</sup>, em 2004, usaram o sildenafil na dose de 0,9mg/kg/dia de 8/8 horas com gradual aumento para 1,8mg/kg/dia de 4/4 horas em uma criança de 5 meses com displasia broncopulmonar severa e hipertensão pulmonar refratária à terapia vasodilatadora convencional e os máximos parâmetros do respirador. A droga

foi usada por 6 meses até a completa resolução da hipertensão pulmonar.

Bentlin et al.<sup>37</sup> usaram o sildenafil na dose de 0,5mg/kg/dose de 6/6 horas via oral em um RN com hipertensão pulmonar pós-cirurgia cardíaca que não respondeu ao uso endovenoso de prostaglandina E1. Com 48 horas foi possível suspender a prostaglandina E1.

Existem evidências na literatura mostrando que crianças com patologia cardíaca tem inabilidade de gerar NO endógeno, por razões ainda não conhecidas. O estudo de Miller et al.<sup>38</sup> englobando crianças com idade média de 3 meses precisando de cirurgia cardíaca, evidenciou que o uso do NO no pós-operatório reduziu o risco de crise hipertensiva pulmonar (RR=0,66; p<001), diminuindo o curso pós-operatório sem efeitos tóxicos. Segundo Belik<sup>39</sup> existem patologias que estão associadas à diminuição da produção de NO. Até hoje debatemos se a qualidade da resposta ao NO nos RN com HPP é devido à diminuição da produção endógena do NO.

As crianças com cardiopatia tem menor produção de NO. Provavelmente estas crianças teriam uma destruição mais rápida do cGMP. É uma área muito interessante de pesquisa. Isto seria a justificativa maior do uso do sildenafil: crianças não estão conseguindo estabelecer vasodilatação pulmonar porque estão destruindo o cGMP<sup>39</sup>.

Baseado nos casos relatados e nos estudos conduzidos com o sildenafil até a presente data, uma dose inicial de **0,25 a 0,5mg/kg/dose de 4/4 a 8/8 horas é recomendado para os pacientes pediátricos com hipertensão pulmonar**. O ajuste deve ser feito segundo a resposta. Dose acima de 2mg/kg/dose de 4/4 horas pode não prover benefícios adicionais, embora não tenha sido determinado a dose máxima<sup>40</sup>.

#### **4 Sildenafil na hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido**

Com base na atual compreensão da base molecular da ação do sildenafil, mais estudos são

necessários para melhor compreensão da ação do sildenafil na HPP do RN. A via de administração pode ser um fator chave determinante do seu uso no RN crítico (a absorção gastrointestinal pode ser impraticável nesses RN)<sup>6</sup>.

Estes RN apresentam riscos de isquemia intestinal secundariamente a hipoxia. O uso do aerossol pode constituir uma dificuldade no RN com severa aspiração meconial, não somente pela necessidade de tratamento contínuo dado a curta ação do sildenafil administrado por esta via, mas também devido à limitada distribuição na presença de mecônio e exsudato inflamatório. A formulação endovenosa (EV), portanto parece mais apropriada para estes pacientes<sup>6</sup>.

Shekerdemian et al.<sup>6</sup> estudaram os efeitos do uso EV do sildenafil na hemodinâmica pulmonar e oxigenação e compararam estes efeitos com o NOi em um modelo animal (leitões) de hipertensão pulmonar neonatal secundária a aspiração de mecônio. Os autores instilaram mecônio via traqueal, em 18 leitões, 6 subsequentemente receberam sildenafil EV por 2 horas, 6 receberam NOi por 2 horas e 6 animais não receberam intervenção adicional. A aspiração de mecônio aumentou a resistência vascular pulmonar em 70% e o índice de oxigenação em 100%. Os leitões que receberam NOi tiveram queda da resistência vascular pulmonar em 40% após 2 horas de tratamento; os leitões que receberam sildenafil reverteram por completo a alta resistência vascular dentro de 1 hora de infusão. Os animais controle mantiveram alta resistência vascular durante todo o estudo. Não se observou efeito na hemodinâmica sistêmica. O sildenafil aumentou o débito cardíaco em 30%, mas não prejudicou a oxigenação. Assim, os autores concluíram que o sildenafil é um vasodilatador pulmonar seletivo e altamente efetivo (tão efetivo quanto o NOi) no presente modelo de hipertensão pulmonar neonatal.

A farmacocinética do sildenafil EV não está determinada. A dose usada no modelo de Shekerdemian et al.<sup>6</sup> foi extrapolada de doses orais (1 a 2 mg/kg) em pacientes pediátricos e de

um pequeno estudo usando 1 mg/kg EV em crianças submetidas à cateterização cardíaca. O máximo efeito vasodilatador pulmonar ocorreu no final da primeira hora. A continuação da infusão não reduziu mais a resistência vascular pulmonar, mas também não causou efeitos adversos. Uma dose de 2 mg/kg EV usada neste estudo pareceu ser bem tolerada, mas os autores enfatizam a importância de estudos farmacocinéticos na determinação da dose ideal.

Apesar das evidências do sinergismo entre o sildenafil e o NOi na potencialização da vasodilatação pulmonar em crianças maiores com hipertensão pulmonar primária e hipertensão pulmonar seguindo a cirurgia cardíaca, tal fato não foi evidenciado no estudo australiano de 2004 de Shekerdemian et al.<sup>41</sup>. Os autores estudaram a interação entre hipertensão pulmonar aguda e lesão pulmonar secundária a aspiração meconial em 12 leitões recém-nascidos: 6 animais (controles) não receberam intervenção após a instilação de mecônio e 6 animais receberam NOi (20ppm) com sildenafil EV (2mg/kg). Esse é um modelo de hipertensão pulmonar aguda com injúria pulmonar aguda sem *shunt* intracardíaco. O NOi reduziu a pressão média da artéria pulmonar e a resistência vascular pulmonar sem influenciar na oxigenação. A adição do sildenafil reduziu ainda mais a pressão média da artéria pulmonar, tendeu a aumentar o débito cardíaco e reduziu a resistência vascular pulmonar. No entanto, os autores relataram que o sildenafil diminuiu a pressão arterial sistêmica e a resistência vascular sistêmica, produzindo uma profunda hipoxemia arterial, reduzindo a PaO<sub>2</sub> de 69 +/- 23mmHg para 49 +/- 15mmHg, a despeito do aumento da fração de oxigênio inspirado (FiO<sub>2</sub>) e pressão média de vias aéreas. Assim, o índice de oxigenação aumentou significativamente (p=0,01).

O sinergismo entre o sildenafil e o NOi no tratamento da hipertensão pulmonar no modelo de Thusu et al.<sup>9</sup>, nas crianças com hipertensão pulmonar nos estudos de Atz e Wessel<sup>12</sup> e nos adultos<sup>42</sup>, ocorreu sem a concomitância da injúria pulmonar. A interação entre o sildenafil e o NOi

na presença de lesão pulmonar tem sido pouco relatada na literatura. O estudo de Thebaud et al.<sup>43</sup> evidenciou a melhora da vasodilatação pulmonar em RN com HPP por hérnia diafragmática congênita não responsável ao NOi associando o NOi ao dipiridamol, embora a melhora tenha sido transitória e ambos os pacientes faleceram (estes autores relataram posteriormente que a não resposta ao NOi na hérnia diafragmática congênita se deve a uma atividade alterada da guanilil-ciclase<sup>44</sup>). Recentemente, Keller et al.<sup>45</sup> relataram um caso de hipertensão pulmonar crônica em uma criança com 7 semanas de idade com hérnia diafragmática congênita, a estabilização da criança e a retirada do NOi com o uso do sildenafil.

Bigatello et al.<sup>46</sup> relataram diminuição do *shunt* intracardíaco D-E em um paciente adulto (52 anos) com severa fibrose intersticial pulmonar e hipertensão pulmonar que estava em uso de NOi. A PaO<sub>2</sub> aumentou em 76% com o NOi, 40% com o sildenafil isolado e 112% com o sildenafil associado ao NOi. No entanto, Adrie et al.<sup>47</sup> evidenciaram piora da resposta ao NOi com o uso do zaprinast em um modelo animal de lesão pulmonar aguda, sugerindo que o inibidor da fosfodiesterase induz vasodilatação difusa em regiões pouco ventiladas, abolindo assim os efeitos benéficos observados com o uso do NOi isolado.

O mecanismo pelo qual o uso de um inibidor da fosfodiesterase associado ao NOi piora a oxigenação nos casos de hipertensão pulmonar aguda e injúria pulmonar sem *shunt* intracardíaco, provavelmente se deva ao redirecionamento do fluxo sanguíneo de regiões ventiladas e seletivamente dilatadas pelo NOi para regiões não ventiladas. A consequência deste fato é o aumento do *shunt* intrapulmonar, com exarcebamento da hipoxemia arterial.

Shekerdemian et al.<sup>41</sup> atribuíram a este mecanismo a pior oxigenação observada no modelo de hipertensão pulmonar neonatal seguindo a aspiração meconial tratado com sildenafil e NOi. Tais fatos não ocorreram no idêntico modelo destes autores de 1998, quando o sildenafil foi

usado isoladamente, não sendo observadas mudanças significativas na hemodinâmica<sup>6</sup>.

A diminuição da pressão arterial sistêmica no estudo de Shekerdemian et al.<sup>41</sup>, também relatada nos estudos de Weimann et al.<sup>16</sup> (queda de 12% após dose acumulativa máxima do sildenafil) e de Kleinsasser et al.<sup>18</sup> (após alta dose de sildenafil) foi atribuída em parte à relativa hipoxemia com o uso do sildenafil nesse modelo.

Apesar de se esperar que o sildenafil fosse um vasodilatador pulmonar específico, estudo randomizado pequeno de Stocker et al.<sup>48</sup> com o uso endovenoso de sildenafil e óxido nítrico em crianças após cirurgia cardíaca, evidenciou que o sildenafil reduziu tanto a resistência pulmonar como sistêmica, piorando a oxigenação e o gradiente alvéolo-arterial de O<sub>2</sub>.

Juliana e Abbad<sup>49</sup> relataram imediata melhora da oxigenação com subsequente recuperação completa com o uso de sildenafil (1,5mg/kg) via sonda nasogástrica em um RN com severa HPP. Apesar do RN a termo ter sido ventilado com altas pressões e ter recebido altas doses de pressores cardiovasculares, a PaO<sub>2</sub> persistiu baixa com um gradiente alvéolo-arterial de O<sub>2</sub> de 651mmHg. Os autores discutem o uso potencial dos inibidores da PDE5, como o sildenafil, em situações onde não se dispõe do óxido nítrico e da oxigenação por membrana extracorpórea.

Baquero et al.<sup>50</sup> realizaram um estudo randomizado e cego envolvendo 13 RN com severa HPP e índice de oxigenação (IO) >25 com menos de 3 dias de vida e idade gestacional acima de 35,5 semanas, dos quais 7 RN receberam sildenafil e 6 receberam placebo, com uma idade média de 25 horas. A solução de sildenafil foi preparada a partir de comprimidos de 50mg. A primeira dose (1mg/kg) ou placebo foi administrado por sonda orogástrica com menos de 30 minutos após a randomização e a cada 6 horas. No grupo tratado, o IO melhorou em todos no período de 6 a 30 horas e nenhum apresentou efeito na pressão arterial sistêmica. Do grupo tratado, 6 de 7 sobreviveram e no grupo placebo, 1 de 6 sobreviveu. Assim, o uso

oral do sildenafil pode ser efetivo no tratamento da HPP do RN, embora sejam necessários estudos adicionais de avaliação de efeitos adversos potenciais antes de prescrever o sildenafil para a insuficiência respiratória hipoxêmica refratária neonatal.

Namachivayam et al.<sup>51</sup> investigaram o papel do sildenafil na prevenção do rebote (aumento de 20% ou mais da pressão na artéria pulmonar ou falha na descontinuação do NOi) em pacientes em que não se havia feito ainda tentativa de desmame do NOi. O estudo foi randomizado para receber sildenafil na dose de 0,4mg/kg ou placebo uma hora antes da descontinuação do NOi e envolveu 29 crianças e RN. O rebote ocorreu em 10/14 pacientes do grupo placebo versus 0/15 pacientes do grupo do sildenafil. (p<0,001). A pressão da artéria pulmonar aumentou em 25% no grupo placebo versus 1% no grupo do sildenafil (p<0,001). Todos os RN do grupo sildenafil foram desmamados do NOi. No grupo placebo, 4 não puderam ser desmamados devido à severa instabilidade cardiovascular (p=0,042). A duração da ventilação também foi menor no grupo do sildenafil (98 versus 28,2 horas; p<0,024). Com estes resultados, os autores levantam a possibilidade de uso do sildenafil no desmame dos pacientes do NOi.

## 5 Efeitos adversos

Entre os efeitos colaterais do sildenafil, se destacam os efeitos oculares como o risco potencial de lesão da retina (retinite pigmentosa), sobretudo nos indivíduos com mutação nos genes que codificam a fosfodiesterase 6<sup>52</sup>.

Os efeitos do sildenafil na circulação ocular têm sido controversos, com autores, como Paris et al.<sup>53</sup> evidenciando aumento do fluxo sanguíneo na vasculatura ocular (aproximadamente 1/3 em relação à linha de base) e Grunwald et al.<sup>54</sup>, não evidenciando alterações do fluxo sanguíneo coroidal, além de não demonstrarem qualquer efeito no calibre vascular retinal<sup>55</sup>.

Em 2004, Marsh et al.<sup>56</sup> relataram um caso de severa retinopatia da prematuridade (RP) em um

RN pré-termo de 26 semanas com peso ao nascer de 525g com HPP que fez uso de sildenafil. O RN fez uso de 16 dias da droga, a partir da idade gestacional de 31 semanas e 5 dias, em conjunto com o NOi. O RN apresentou melhora, havendo redução da necessidade de O<sub>2</sub> de 100% para 30-40%. O exame oftalmológico (realizado semanalmente a partir de 31 semanas) não detectou retinopatia da prematuridade, inclusive na 33ª semana de gestação, sendo a RP detectada com 34 semanas de gestação (RP-III). O tratamento foi realizado com fotocoagulação a laser, havendo regressão da RP. Os autores relataram ainda, ter observado um recente aumento da RP na sua unidade, coincidindo com o uso do sildenafil. Propõe-se que o acúmulo de NO e cGMP causados pela inibição da PDE5 possa exercer um efeito proliferativo nas vênulas pós-capilares da retina.

Outro efeito relatado com o uso do sildenafil, em pacientes adultos foi a dor de cabeça. Os efeitos centrais do sildenafil têm sido atribuídos ao relato recente da presença de PDE5 no tecido cerebral, principalmente no cerebelo e hipocampo e no gânglio cervical superior. Interessante que os autores não detectaram dilatação da artéria cerebral média. O aumento da cGMP nas células musculares lisas das artérias cerebrais não foi suficiente para uma resposta vasodilatadora, provavelmente pelos baixos níveis de produção de cGMP nas artérias cerebrais ou devido a sua rápida eliminação pelas outras fosfodiesterases não PDE5, ou a PDE5 nas artérias cerebrais pode ser uma isoforma que não é suficientemente inibida pelo sildenafil ou ainda, o sildenafil pode não ter uma boa distribuição nas células musculares lisas das artérias cerebrais. Assim, os autores propõem que o local de ação do sildenafil na indução de dor de cabeça ocorra nos terminais sensoriais das fibras nervosas perivasculares (sensibilização e hiperexcitabilidade dos terminais sensoriais perivasculares ou dos neurônios sensoriais de primeira ordem). Esta hipótese parece consistente com estudos prévios evidenciando que o sildenafil atua não somente nas células musculares

lisas vasculares, mas também nas fibras nervosas sensoriais na estimulação da ereção peniana<sup>57</sup>. A dor de cabeça é tipicamente bilateral, frontotemporal, pulsátil ou agravada pela atividade física, começando tipicamente dentro de 5 horas e dura em torno de 72 horas após a exposição à droga<sup>58</sup>. A literatura não faz relato desse efeito colateral em crianças e RN.

O uso do sildenafil deve ser feito com cuidado nos pacientes com altos níveis circulantes de cGMP, tais como aqueles com septicemia, nos quais pequenas concentrações de inibidor de PDE5 podem precipitar significativa hipotensão<sup>12</sup>. Pacientes com disfunção hepática, assim como aqueles recebendo agentes fungicidas (azoles), podem apresentar redução do clearance do sildenafil, uma vez que esta droga é eliminada primariamente pelo fígado<sup>7,12,40</sup>. O uso concomitante com a cimetidina aumenta as concentrações do sildenafil em aproximadamente 50%<sup>40</sup>.

## Conclusões

O objetivo deste estudo foi avaliar, a partir de pesquisa bibliográfica, o potencial do sildenafil, um inibidor da PDE5 com maior seletividade para o leito vascular pulmonar, no manuseio da HPP do RN. Os resultados com o uso do sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar primária e hipertensão pulmonar seguindo a cirurgia cardíaca em adultos e crianças maiores, com ênfase no seu sinergismo com o NOi, levantaram a possibilidade do uso do sildenafil no tratamento da HPP do RN.

Segundo a literatura estudada, o NOi produz uma inibição da atividade da NO sintetase com rápida redução da cGMP no músculo liso da artéria pulmonar quando é abruptamente retirado. Estratégias para aumentar a cGMP com o sildenafil podem facilitar a retirada do NOi devido à relativa longa duração da sua atividade nas pressões da artéria pulmonar. No entanto, estudo de hipertensão pulmonar em animais recém-nascidos com lesão parenquimatosa (aspiração meconial), evidenciou piora da

oxigenação devido ao redirecionamento do fluxo sanguíneo de regiões ventiladas e seletivamente dilatadas pelo NOi para regiões não ventiladas, aumentando o *shunt* intrapulmonar com exacerbação da hipoxemia arterial. Tal fato não ocorreu no modelo semelhante com o uso isolado do sildenafil.

O sildenafil parece constituir um dos mais promissores inibidores da PDE5 no tratamento da HPP do RN. No entanto, há várias considerações que necessitam de esclarecimento antes de sua indicação no recém-nascido, como:

- falta de dados a respeito das interações da PDE5 e sua distribuição nos tecidos não pulmonares nos RN.
- há necessidade de avaliação dos efeitos do sildenafil na função cardíaca, trocas gasosas e na hemodinâmica sistêmica, principalmente no RN com septicemia.
- o sildenafil pode não ter papel na terapia de resgate quando o NOi falhar, principalmente na severa doença parenquimatosa pulmonar.
- os efeitos colaterais, principalmente na circulação ocular com maior risco de lesão retinal, como a retinopatia da prematuridade, devem ser melhor esclarecidos.

Assim, ensaios clínicos randomizados e controlados são necessários para determinar a segurança, a eficácia e o prognóstico dos RN com HPP recebendo sildenafil. Estudos farmacocinéticos são necessários na definição da melhor dose e via de administração. Os estudos clínicos devem ser desenhados no sentido de avaliar a eficácia do sildenafil como um agente sinérgico com o NOi no tratamento da HPP do RN. Outros objetivos devem ser buscados, como a melhora da oxigenação, a efetiva dose do NOi, a duração do desmame do NOi e a incidência do rebote da hipertensão pulmonar.

Como novas fronteiras continuam sendo exploradas no manuseio da HPP do RN, os inibidores da PDE, entre os quais o sildenafil, podem vir a constituir mais uma opção no manuseio do RN com HPP, doença que tem sido

rotulada por Walsh-Sukys<sup>59</sup>, como uma caixa preta. Nas unidades neonatais onde se dispõe do NOi, o benefício uso do sildenafil oral ou endovenoso necessita de confirmação (estudo experimental mostrou que a combinação do NOi com o sildenafil pode produzir uma inaceitável deterioração na oxigenação e vasodilatação sistêmica)<sup>41,50</sup>. No entanto, o uso de uma única dose de sildenafil (0,4mg/kg) pode prevenir o rebote com a retirada do NOi<sup>51</sup>.

## Referências

1. Walsh CM, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn-rational therapy based on pathophysiology. *Clin Perinatol*. 2001;28:609-27.
2. Oishi P, Fineman JR. Pharmacologic therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn: as “poly” as the disease itself. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5:94-6.
3. Hwang SJ, Lee KH, Hwang JH, Choi CW, Shim JW, Chang YS et al. Factors affecting the response to inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn infants. *Yonsei Med J*. 2004; 45:49-55.
4. Margotto PR. Hipertensão Pulmonar Persistente. In: Margotto PR. *Assistência ao Recém-Nascido de Risco*, Hospital Anchieta, Brasília, 2006,p.245-252.
5. Murphy JF, Rabinovitch M, Gosstein JD, Reide LM. . The structural of persistent pulmonary hypertension of the newborn infant. *J Pediatr*. 1981;98:962-7.
6. Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ. Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med*. 2002;165:1098-1102.
7. Travadi JN, Patole SK. Phosphodiesterase inhibitors for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a review. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:529-535
8. Hanson KA, Ziegler JW, Rybalkin SD, Miller JW, Abman SH, Clarje WR. Chronic pulmonary hypertension increases fetal lung cGMP phosphodiesterase activity. *Am J Physiol*. 1998;275(Lung Cell Mol Physiol 19):L931-L941.

9. Thusu KG, Morin FC 3rd, Russel JA, Steinhorn RH. The cGMP phosphodiesterase inhibitor zaprinast enhances the effect of nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1605-10.
10. Ichinose F, Adrie C, Hurford Xe, Zapol WM. Prolonged pulmonary vasodilator action of inhaled nitric oxide by zaprinast in awake lambs. *J Appl Physiol.* 1995;78:1288-95.
11. Buysse C, Fonteyne C, Dessy H, De Lar MH, Biarrent D. The use of dipyridamole to wean from inhaled nitric oxide in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2001;36:1864-5.
12. Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology.* 1999;91:307-10.
13. Dukarm RC Morin FC 3rd, Russel JA, Steinhorn RH. Pulmonary and systemic effects of the phosphodiesterase inhibitor dipyridamole in newborn lambs with persistent pulmonary hypertension. *Pediatr Res.* 1998; 44:831-7.
14. Sayin T, Zenci M. Sildenafil in primary pulmonary hypertension-is there a subset of patients who respond favourably. *Can J Cardiol.* 2002;18: 676-8.
15. Zhao L, Mason NA, Morrel NW, Kojopnazarov B, Sadykpw A, Maripov A et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;104:424-428.
16. Weimann J, Ullrich R, Hromi J, Fujino Y, Clark MW, Bloch KD et al. Sildenafil is pulmonary vasodilators in awake lambs with acute pulmonary hypertension. *Anesthesiology.* 2000; 92:1702-12.
17. Ichinose F, Erana-Garcia J, Hiromi J, Ravehn Y, Jones R, Krim L et al. Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med.* 2001; 29:1000-5.
18. Kleinsasser A, Loeckinger A, Hoermann C, Puehringer F, Mutz N, Bartsch G et al. Sildenafil modulates hemodynamics and pulmonary gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:339-43.
19. Thebaud B, Michelakis E, Wu XC, Harry G, Hasmimoto K, Archer SL. Sildenafil reverses O2 constriction of the rabbits ductus arteriosus by inhibiting type 5 phosphodiesterase and activate BK (Ca) channels. *Pediatr Res.* 2002;52:19-24.
20. Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet.* 1992;340:819-20.
21. Kinsella JP, Abman SH. Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr.* 1995;126:853-864.
22. Members of the Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: Neurodevelopmental follow-up of The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. *J Pediatr.* 2000;136:611-7.
23. Nagamine J, Hill LL, Parl RG. Combined therapy with zaprinast and inhaled nitric oxide abolishes hypoxic pulmonary hypertension. *Crit Care Med.* 2000; 28:2420-2424.
24. Mychaskiw G, Sachdev V, Heath BJ. . Sildenafil (Viagra) facilitates weaning of inhaled nitric oxide following placement of a biventricular-assist device. *J Clin Anesth.* 2001;13:218-20.
25. Ivy DD, Kinsella JP, Ziegler JW, Abman SH. Dipyridamole attenuates rebound pulmonary hypertension after inhaled nitric oxide withdrawal in postoperative congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:875-82.
26. Al-Alaiyan S, Al-Omran A, Dyer D. The use of phosphodiesterase inhibitor (dipyridamole) to wean from inhaled nitric oxide. *Intensive Care Med.* 1996;22:1093-5.
27. Dukarm RC, Russell JA, Morin FC III, Perry BJ, Steinhorn RH. The cGMP-specific phosphodiesterase inhibitor E4021 dilates the pulmonary circulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:858-865.
28. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, Ginns LC, Dec GW et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2002;90:677-80.
29. Metha S. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: exciting, but protection required. *Chest.* 2003;123:989-993.
30. Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K, Funk G, Schenk P, Ziesche R et al. Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2003;123:1293-5.

31. Ghofrani HA, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of severe pulmonary hypertension and commencing right-heart failure. *Pneumologie*. 2002;56:665-72.
32. Martinez EG, de la Rosa II. Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59:110-3.
33. Carroll WD, Dhillon R. Sildenafil as a treatment for pulmonary hypertension. *Arch Dis Child*. 2003;88:827-8.
34. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart*. 2000 Aug;84(2):E4.
35. Atz AM, Lefler AK, Fairbrother DL, Uber WE, Bradley SM. Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:628-9.
36. Hon Kam-lun, Cheung K, Siu KL, Leung TF, Yam MC, Fok TF et al. Oral sildenafil for treatment of severe pulmonary hypertension in a infant. *Biol Neonate*. 2005; 88:109-112.
37. Bentlin MR, Saito A, De Luca AK, Bossolan G, Bonatto RC, Martins AS et al. Sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar após cirurgia cardíaca. *J Pediatr*. 2005; 81:175-8.
38. Miller OI, Tang SF, Keech A, Pigott NB, Bweller E, Celermajer DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. *Lancet*. 2000;356 (9240):1464-9.
39. Belik J. Uso de vasodilatadores no tratamento da síndrome de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido. XVIII Congresso Brasileiro de Perinatologia 13 a 16 de novembro/2004. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br) [Distúrbios Respiratórios]. Acessado em 5/mar/2006.
40. Buck ML. Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in children. *Pediatric Pharmacotherapy. A Monthly Newsletter for Health Care Professionals from the Children's Medical Center at the University of Virginia* 2004; 10: number 2. Disponível em [www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br) [Distúrbios Respiratórios]. Acessado em 5/mar/2006.
41. Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ. Interaction between inhaled nitric oxide and intravenous sildenafil in a porcine model of meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res*. 2004;55:413-418
42. Michelakis E, Tymchak E, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation*. 2002;105:2398-403.
43. Thebaud B, Saizou C, Farnoux C, Hartman JF, Mercier JC. Dypiridamole, a cGMP phosphodiesterase inhibitor, transiently improves the response to inhaled nitric oxide in two newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Intensive Care Med*. 1999; 25:3003-3.
44. Thebaud B, Petit T, De Lagausie P, Ava-Snatucci D, Mercier JC, Din-Xuan AT. Altered guanylyl-cyclase activity in vitro of pulmonary arteries from fetal lambs with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002; 27: 42-7.
45. Keller RL, Hamrick SE, Kitterman JA, Fineman JR, Hawgood S. Treatment of rebound and chronic pulmonary hypertension with oral sildenafil in an infant with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5:184-7.
46. Bigatello LM, Hess D, Dennehy KC, Medoff BD, Hurford WE. Sildenafil can increase the response to inhaled nitric oxide. *Anesthesiology*. 2000;92:1827-9.
47. Adrie C, Holzmann A, Hirani WM, Zapol WM, Hurford WE. Effects of intravenous zaprinast and inhaled nitric oxide on pulmonary hemodynamics and gas exchange in an ovine model of acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2000;93:422-30.
48. Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdemian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomized trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med*. 2003;29:1996-2003.
49. Juliana AE, Abbad FC. Severe persistent pulmonary hypertension of the newborn in a setting where limited resources exclude the use of inhaled nitric oxide: successful treatment with sildenafil. *Eur J Pediatr*. 2005;164:626-9.

50. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006;117:1077-1083.
51. Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, Cooper SM Penny DJ, Shekerdemian LS. Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children. *Am J Respir Crit Care Med*. In press 2006 Aug 17.
52. Behan D, Potter MJ. Sildenafil-mediated reductions in retinal function in heterozygous mice lacking the gamma-subunit of phosphodiesterase. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42:523-7.
53. Paris G, Sponsel WE, Sandoval SS, Elliot WR, Trigo Y, Sandford DK, Harison JM. Sildenafil increases ocular perfusion. *Int Ophthalmol*. 2001;23:355-8.
54. Grunwald JE, Siu KK, Jacob SS, Dupont J. Effect of sildenafil citrate (Viagra) on the ocular circulation. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:751-5.
55. Grunwald JE, Metelitsina T, Grunwald L. Effect of sildenafil citrate (Viagra) on retinal blood vessel diameter. *Am J Ophthalmol*. 2002; 133:809-12.
56. Marsh CS, Marden B, Newsom R. Severe retinopathy of prematurity (ROP) in a premature baby treated with sildenafil acetate (Viagra) for pulmonary hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88:306-7.
57. Kruuse C, Thomsen LL, Birk S, Olesen J. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain*. 2003; 126:241-247.
58. Young WB. Drug-induced headache. *Neurol Clin*. 2004; 22:173.
59. Walsh-Sukys MC. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. The black box revised. *Clin Perinatol*. 1993; 20:127-143.

### Objetivo e política editorial

A **Comunicação em Ciências da Saúde** é uma publicação trimestral de divulgação científica da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, em circulação desde 1990.

Editada pela Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde tem o objetivo de divulgar trabalhos relacionados a todas as áreas de saúde e ciências afins, que contribuam para a compreensão e resolução dos problemas de saúde.

O periódico é indexado na base de dados Lilacs/Bireme e é filiado à Associação Brasileira de Editores Científicos (Abec).

O periódico **Comunicação em Ciências da Saúde** é distribuído gratuitamente para bibliotecas de instituições de ensino da área de saúde, hospitais de ensino, secretarias estaduais de saúde e órgãos da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Os textos completos dos artigos estão disponíveis gratuitamente em [www.fepecs.edu.br](http://www.fepecs.edu.br).

Os manuscritos apresentados devem destinar-se exclusivamente à **Comunicação em Ciências da Saúde**, não sendo permitida sua apresentação simultânea a outro periódico. O conteúdo do trabalho não poderá ter sido publicado anteriormente, excetuando-se resumos ou relatórios preliminares publicados em anais de reuniões científicas.

É de responsabilidade exclusiva dos autores, os conceitos e as afirmações relativas a fatos e opiniões contidos no trabalho, autorizações referentes ao direito de imagem, bem como a devida permissão pelo uso de material publicado em outras fontes.

A revisão ortográfica e gramatical é de responsabilidade dos autores, entretanto o periódico reserva o direito de efetuar adaptações gramaticais e outras semelhantes.

Os manuscritos enviados para publicação serão avaliados por revisores pertencentes ao quadro de colaboradores do periódico, em procedimento sigiloso quanto à identidade tanto dos autores quanto dos revisores.

A **Comunicação em Ciências da Saúde** é um periódico aberto a contribuições nacionais e internacionais que aceita artigos em português, inglês e espanhol.

Os manuscritos submetidos devem atender às normas de publicação do periódico.

### Tipos de contribuições

O periódico recebe contribuições para as seguintes seções:

**Artigos originais:** resultados de pesquisas laboratoriais, clínicas e epidemiológicas.